

Rec'd PCT/PTO 29 APR 2005

PCT/FR / 03227



MAILED 19 JAN 2004

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 31 OCT 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine Planche'.

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DECRET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

REMISE DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE		
LIEU	29 OCT 2002	
N° D'ENREGISTREMENT	75 INPI PARIS	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	0213536	
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	29 OCT. 2002	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 19752 NOVA 9		

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET HIRSCH-POCHART
34, rue de Bassano
75008 PARIS
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/>		
Demande de certificat d'utilité	<input type="checkbox"/>		
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>		
<i>Demande de brevet initiale</i>	<input type="checkbox"/>	N°	Date / /
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>	<input type="checkbox"/>	N°	Date / /
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>	<input type="checkbox"/>	N°	Date / /

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date / / / N°
		Pays ou organisation Date / / / N°
		Pays ou organisation Date / / / N°
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
Nom ou dénomination sociale		NOVASEP
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		1
Code APE-NAF		1
Adresse	Rue	Site Eiffel - Boulevard de la Moselle B.P. 50
	Code postal et ville	54340 POMPEY
Pays		FRANCE
Nationalité		française
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

Réervé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES	
DATE	
LIEU	29 OCT 2002
75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0213536	

DB 540 W /260899

Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		19752 NOVA 9
G MANDATAIRE		
Nom		POCHART
Prénom		François
Cabinet ou Société		CABINET HIRSCH-POCHART
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	34, rue de Bassano
	Code postal et ville	75008 PARIS
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.53.23.92.12
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.47.23.49.13
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
H INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
I RAPPORT DE RECHERCHE		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
J RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
K SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i>		F. POCHART 94-0904 F. Pochart 94-0904
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. MARTIN

PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE
INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION

5 La présente invention concerne un procédé et un dispositif de chromatographie, qui permet une productivité améliorée.

La chromatographie préparative est utilisée comme procédé de purification de mélanges en particulier pharmaceutiques. Par exemple, les procédés de chromatographie actuels peuvent être schématisés comme la séparation de deux ou plusieurs "composants" d'une charge ou mélange à purifier. On obtient, à l'aide d'un solvant et d'un lit chromatographique, deux ou plusieurs fractions. Selon un mode particulier, on produit deux fractions, l'une avec un premier "composant" et l'autre avec un second "composant". Un des deux, et plus rarement les deux, composants est(sont) recherché(s).

On connaît plusieurs techniques de chromatographie à l'échelle industrielle, parmi lesquelles les procédés multicolonnes de type SMB (Simulated Moving Bed ou Lit Mobile Simulé) et VARICOL®.

Le procédé de SMB fait appel à la simulation d'un contre-courant d'un lit et de fluide, notamment par application de la technologie initialement développée par UOP (US-P-2985589 ; US-P-3291726 et US-P-3266604). Ainsi, les points d'injection de la charge et de l'éluant sont déplacés périodiquement, de même que les points de soutirage de l'extrait et du raffinat. Le déplacement est synchrone, ce qui fait que les différents points d'alimentation et de soutirage sont déplacés de manière simultanée.

Le procédé VARICOL®, procédé fondamentalement différent du SMB, utilise des déplacements asynchrones des différents points d'alimentation et de soutirage. On rappellera que ce dispositif et procédé associé sont décrits notamment dans le document WO-A-0025885. Ce document décrit un procédé de séparation d'au moins un

composant d'un mélange le contenant, dans un dispositif présentant un ensemble de colonnes chromatographiques ou tronçons de colonnes chromatographiques contenant un adsorbant, montés en série et en boucle, la boucle 5 comportant au moins un point d'une injection de charge, un point d'un soutirage de raffinat, un point d'une injection d'un éluant et un point d'un soutirage d'extrait, dans lequel on détermine entre un point d'injection et un point de soutirage ou vice-versa une 10 zone chromatographique, le procédé étant caractérisé en ce qu'au bout d'une période de temps donné, l'ensemble des points d'injection et de soutirage se trouvent décalés d'un même nombre de colonnes ou tronçons de colonne, avantageusement d'une colonne ou tronçon de 15 colonne, dans une direction donnée définie par rapport à celle de l'écoulement d'un fluide principal circulant à travers la boucle et en ce que, au cours de ladite période, on effectue le décalage des différents points d'injection et de soutirage à des temps différents de 20 manière que la longueur des zones définies par lesdits différents points soit variable.

Les deux techniques ci-dessus font appel à un procédé multicolonnes, dont la performance est le facteur limitant en tant que procédé compétitif vis-à-vis de 25 techniques de purification classiques (par ex. cristallisation, extraction, etc.).

En outre, la productivité d'un procédé chromatographique est généralement limitée par la capacité du support chromatographique (nombre de sites 30 d'adsorption du support). La plupart des applications en chromatographie préparative impliquent l'utilisation de conditions d'injection pour lesquelles les effets de surcharge se font ressentir: la quantité injectée est maximisée jusqu'à ce que les effets de saturation du 35 support limitent la séparation des espèces injectées.

Il existe donc un besoin d'améliorer la performance des systèmes multicolonnes, soit par une productivité supérieure pour une pureté identique des produits

purifiés ou par une pureté supérieure, des produits avec une quantité injectée identique.

US-P-5387347 décrit un procédé multicolonnes mettant en oeuvre une étape de concentration. Cette étape 5 implique un soutirage d'une partie du liquide circulant correspondant à au moins le double du débit de la charge. Ce soutirage (sans réinjection) est mis en oeuvre immédiatement avant l'injection de la charge.

Rien dans ce document n'enseigne ni ne suggère 10 l'invention.

L'invention a donc pour objet un procédé de séparation par chromatographie multicolonnes produisant au moins deux fractions, comprenant les étapes suivantes, 15 en sortie de la zone d'extrait, zone I, ou de raffinat, zone III : (i) on soutire au moins une partie du flux de la sortie de ladite zone ; (ii) on concentre cette partie ; et (iii) on réinjecte au moins partiellement la partie concentrée.

20 Selon un mode de réalisation, on soutire la totalité du flux de sortie de ladite zone.

Selon un mode de réalisation, on réinjecte 25 partiellement la partie concentrée.

Selon une variante, on réinjecte entre 50 et 99.5% de la partie concentrée, de préférence entre 70 et 98%.

Selon une variante, on réinjecte totalement la partie concentrée.

Selon un mode de réalisation, le facteur de concentration F est compris entre 1.1 et 10, de 30 préférence entre 1.25 et 5.

Selon un mode de réalisation préféré, le soutirage est effectué en aval de la zone d'extrait, zone I.

Selon une variante, la séparation par chromatographie est du type SMB.

35 Selon une autre variante, la séparation par chromatographie est du type VARICOL.

L'invention a également pour objet un dispositif de chromatographie comprenant: (i) une pluralité de colonnes de séparation; (ii) un point de soutirage en sortie desdites colonnes pour soutirer au moins une partie du flux de sortie d'une colonne; (iii) un dispositif de concentration de ladite partie; et (iv) un point de réinjection immédiatement après le point de soutirage pour réinjecter au moins partiellement la partie concentrée.

10 Selon un mode de réalisation, le dispositif comprend une vanne entre les points de soutirage et de réinjection.

Selon un mode de réalisation, le dispositif comprend une collecte partielle de la partie concentrée.

15 Selon un mode de réalisation, le dispositif de concentration est un évaporateur.

Selon une variante, la pluralité de colonnes de séparation est du type SMB.

20 Selon une autre variante, la pluralité de colonnes de séparation est du type VARICOL.

Le dispositif selon l'invention est adapté pour la mise en œuvre du procédé selon l'invention.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention vont maintenant être décrits en détail dans l'exposé qui suit et qui est donné en référence aux figures annexées dans lesquelles :

- la figure 1 représente schématiquement un procédé chromatographique continu à contre-courant réel : le Lit Mobile vrai.

- la figure 2 représente schématiquement un dispositif selon l'invention.

En référence à la figure 1, on décrit le procédé classique à contre-courant 4 zones, à savoir le Lit Mobile Vrai. Selon ce principe, les solides tournent continûment dans une boucle fermée, entre des points fixes d'introduction de charge et d'éluant et de

soutirage d'extrait et de raffinat. On distingue alors les 4 zones suivantes.

- Zone 1 : Tout ce qui se situe entre les lignes d'éluant et d'extrait ;

5 - Zone 2 : Tout ce qui se situe entre les lignes d'extrait et de charge ;

- Zone 3 : Tout ce qui se situe entre les lignes de charge et de raffinat ; et

10 - Zone 4 : Tout ce qui se situe entre les lignes de raffinat et d'éluant.

Le débit de solide est constant dans tout le système, mais, du fait des débits d'entrées/sorties, le débit de liquide varie selon la zone : Q_I , Q_{II} , Q_{III} et Q_{IV} étant les débits respectifs dans les zones I, II, III et

15 IV.

Le principe du Lit Mobile Simulé, rappelé brièvement supra, opère par déplacement des points d'entrée et de sortie à intervalles fixes dans un système multicolonnes. Ce procédé est défini par les principales caractéristiques suivantes :

1. des zones définies par la position des lignes entrées/sorties ;
2. un nombre fixé de colonnes par zone ;
3. des zones de longueur fixée ; et
- 25 4. un déplacement synchronisé de toutes les lignes entrées/sorties.

(Les caractéristiques 2, 3 et 4 sont dues au fait que le Lit Mobile Simulé simule le comportement du Lit Mobile Vrai).

30 Dans le procédé dit VARICOL®, l'idée de base est de modifier le Lit Mobile Vrai présenté supra dans le but de permettre une variation de la longueur de zones dans le temps.

Contrairement au Lit Mobile Vrai, les longueurs de 35 zone ne sont plus fixes mais varient dans le temps. Dans un mode de réalisation, ces variations peuvent être périodiques de manière à ce que le système retrouve sa position initiale après un temps donné. (A cause de la

variation de la longueur de la zone, à l'inverse du Lit Mobile Vrai, ce système n'est pas stationnaire et la vitesse du solide n'est pas constante par rapport aux lignes d'entrées/sorties).

5 Lors de la mise en oeuvre d'un procédé VARICOL®, les longueurs de zones oscillent continuellement d'une colonne, l'augmentation de la longueur d'une zone étant compensée par la diminution de la suivante. Pour d'autres mises en oeuvre, l'augmentation de longueur d'une zone peut par exemple être compensée par la diminution de la zone opposée, mais d'autres réalisations sont possibles.

10 10 Les différences du système VARICOL® par rapport au procédé du Lit Mobile Simulé sont alors :

- 15 1. les longueurs de zone ne sont pas constantes ;
 2. le nombre des colonnes par zone n'est pas constant dans le temps ;
 3. les lignes d'entrées/sorties ne sont pas déplacées simultanément ;
 4. le débit de solide simulé par le procédé
- 20 VARICOL® n'est pas constant par rapport aux lignes d'entrées/sorties.

25 Comme expliqué, une mise en oeuvre préférée du procédé VARICOL est périodique (période Δt), afin qu'après un temps donné, le système retrouve sa configuration initiale. Pendant cette période, le nombre de colonnes dans chaque zone a été varié, et à des fins de commodité, il peut être utile de définir un nombre moyen de colonnes par zone :

30 $\langle Nb1 \rangle$ = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 1 pendant une période

$\langle Nb2 \rangle$ = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 2 pendant une période

$\langle Nb3 \rangle$ = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 3 pendant une période

35 $\langle Nb4 \rangle$ = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 4 pendant une période.

De même un système de Lit Mobile Simulé peut être présenté par :

SMB: $Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$

On peut représenter le VARICOL® par :

5 VARICOL® $<Nb1>/<Nb2>/<Nb3>/<Nb4>$

(Cependant, alors que le nombre de colonnes par zone a une réelle signification pour les systèmes SMB, les nombres moyens (habituellement non entiers) n'ont aucune signification technique et sont simplement utilisés par 10 commodité pour le procédé VARICOL).

En référence à la figure 2, on décrit un dispositif comprenant 6 colonnes. Les zones I, II, III et IV sont définies entre les différents points d'injection et de soutirage, comme indiqué supra. Le dispositif selon 15 l'invention comprend une ouverture de la boucle de colonnes. On pourrait aussi n'avoir qu'une ouverture de boucle partielle. Ceci peut être géré à l'aide par exemple d'une vanne située entre les points de soutirage et d'injection.

20 Le flux collecté en sortie de la colonne située en amont du point d'ouverture de la boucle est concentré de manière continue ou discontinue, par exemple par un procédé d'évaporation. La solution concentrée est alors partiellement (par exemple entre 50 et 99.5%, de 25 préférence 70 à 98%) ou totalement réinjectée à l'entrée de la colonne en aval du point d'ouverture. Ce point d'ouverture est commuté régulièrement afin de conserver la même position relativement aux zones du procédé. Le taux de réinjection est défini par rapport aux fractions. 30 L'ouverture de la boucle en vue d'effectuer une concentration peut également être appliquée aux procédés multicolonnes possédant déjà une ouverture de boucle en un point quelconque.

35 Selon la méthode de concentration utilisée, le flux collecté, concentré et réinjecté peut nécessiter un réajustement de sa composition en éluant (par exemple si celui-ci n'est pas un solvant pur).

Dans le cas de la figure 2, l'ouverture est en aval de la zone I. Ce mode de réalisation est avantageux, notamment dans le cas particulier d'une isotherme d'adsorption de type Langmuir présentant un effet de saturation compétitif du nombre de sites du support chromatographique. Le flux collecté est alors concentré et partiellement réinjecté sur la colonne en aval (entrée de la zone II). La fraction du flux concentré qui n'est pas réinjectée est collectée : elle correspond à de l'extrait concentré (produit le plus retenu purifié).

Dans le cas représenté (ouverture de boucle en aval de la zone I), le nouveau procédé est caractérisé par le taux de concentration du flux concentré collecté F :

- $F = C_{extconc} / C_{outzoneI}$ ($C_{extconc}$ et $C_{outzoneI}$ étant les concentrations de l'extrait concentré collecté et du flux de sortie de la zone I, respectivement). ($C_{extconc}$ est aussi la concentration du flux d'injection de la zone II).

- Les débits d'éluant, de charge et de raffinat : Q_{elu} , Q_{feed} et Q_{raf} , respectivement (le débit d'extrait dans un procédé classique serait Q_{ext}).

- Le débit en entrée de la zone II, Q_{II} .

- Le débit en sortie de la zone I, Q_I .

Le débit d'extrait concentré collecté ($Q_{extconc}$) est alors donné par le bilan matière sur le procédé, comme suit

$$Q_{extconc} = (Q_{elu} + Q_{feed} - Q_{raf}) / F + Q_{II} * (1/F - 1)$$

$$(\text{ou aussi } Q_{extconc} = Q_I / F - Q_{II})$$

Le taux T de réinjection indiqué plus haut est donné par la formule :

$$T = (Q_{II} * F) / Q_I$$

$$(\text{ou aussi } T = 1 - (Q_{extconc} * F) / Q_I)$$

Ce facteur F peut varier entre 1.1 et 10, de préférence entre 1.25 et 5.

Le procédé proposé permet la séparation de mélanges binaires. Il est donc particulièrement adapté aux séparations d'énanthiomères ou à toute autre application destinée à séparer un mélange de deux espèces.

5 Le procédé peut également s'appliquer à des mélanges de plus de deux espèces. Le mélange est alors séparé en deux fractions à chaque étape dans le nouveau procédé. En fonction des besoins, plusieurs étapes de purification, par le nouveau procédé ou par un autre procédé, peuvent 10 être mises en œuvre.

Le procédé selon l'invention est généralement continu ; les débits cités ci-dessus sont constants au cours du temps.

Dans certains cas, on peut être amené à réduire ou à 15 stopper pendant une fraction de la période le débit d'extrait ou de raffinat en diminuant simultanément le débit d'éluant. Ceci peut être réalisé lorsque :

- la ligne d'injection d'éluant et de soutirage d'extrait sont situés au même point (nombre de colonnes en zone I temporairement nul, ce qui peut se produire lorsque le nombre de colonnes est faible et que le décalage des lignes d'alimentation et de soutirage est réalisé de manière asynchrone, dans le cas du procédé VARICOL®) : la collecte d'extrait peut alors être réduite ou stoppée et le débit d'éluant diminué de la même quantité ;
- la ligne d'injection d'éluant et de soutirage de raffinat sont situés au même point (nombre de colonnes en zone IV temporairement nul) : la collecte de raffinat peut être réduite ou stoppée et le débit d'éluant diminué de la même quantité.

Ceci permet dans certains cas de diminuer la dilution des collectes et de réduire ainsi la 35 consommation d'éluant du procédé (volume de solvant mis en jeu pour purifier une quantité donnée de produit).

De façon classique, l'éluant utilisé dans le procédé peut être un liquide, un fluide supercritique ou subcritique ou un gaz comprimé.

Le présent procédé s'applique à tout type de procédé chromatographique, y compris ceux couplant réaction et séparation. Un exemple d'un tel procédé est décrit dans la demande US2001/0031903A1.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans toutefois en limiter la portée.

Exemple 1.

La séparation des énantiomères du Kétoprofène a été réalisée d'une part en SMB, et d'autre part avec le procédé selon l'invention. On a montré que le nouveau procédé permet soit d'obtenir de meilleures puretés à productivité constante, soit d'augmenter la productivité à puretés constantes.

La séparation est effectuée sur un pilote multicolonnes continu utilisant 6 colonnes Ø 1x10 cm remplies de ChiralCel OJ 20 μ m (Daicel). L'éluant est un mélange hexane/IPA/acide acétique 90/10/0.5 % v/v.

La solubilité du racémique dans l'éluant est d'environ 25 g/l à température ambiante.

La séparation a lieu à 25°C, une pureté optique de 99% est visée à l'extrait et au raffinat.

La répartition des colonnes, que ce soit en SMB ou dans le procédé selon l'invention, est la suivante :

- 1 colonne en zone I,
- 2 colonnes en zone II,
- 2 colonnes en zone III,
- 1 colonne en zone IV.

Performances obtenues en SMB.

Les conditions sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Conc charge (g/l)	Q_{feed} (ml/min)	Q_{elu} (ml/min)	Q_{ext} (ml/min)	Q_{raf} (ml/min)	Q_r (ml/min)
25	0.74	23.81	18.10	6.44	38.54

La période de commutation est 1.07 minutes.

Les puretés optiques obtenues sont 99.0 % à l'extrait et 95.3% au raffinat pour une productivité de 5 26.6 g de racémique injecté par jour.

Performances obtenues avec le procédé selon l'invention.

Cas A.

10 Les conditions sont indiquées dans le tableau ci-dessous (le débit de recyclage n'est plus indiqué, puisque la boucle est ouverte) .

Conc charge (g/l)	Q_{feed} (ml/min)	Q_{elu} (ml/min)	F	Q_{raf} (ml/min)	Q_{ri} (ml/min)
25	0.74	23.80	1.90	4.49	18.50

La période de commutation est 1.07 minutes.

15 Les puretés optiques obtenues sont 99.4 % à l'extrait et 98.4 % au raffinat pour une productivité de 26.6 g de racémique injecté par jour. On observe donc une amélioration à la fois de la pureté de l'extrait et de celle du raffinat par rapport au procédé SMB optimisé 20 pour une même productivité.

Cas B.

Les conditions sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

25

Conc charge (g/l)	Q_{feed} (ml/min)	Q_{elu} (ml/min)	F	Q_{raf} (ml/min)	Q_{ri} (ml/min)
25	1.13	23.79	1.89	3.77	19.26

La période de commutation est 0.95 minutes.

Les puretés optiques obtenues sont 99.1 % à l'extrait et 95.50 % au raffinat pour une productivité de 30 40.7 g de racémique injecté par jour. On observe donc une augmentation de productivité de 50 % par rapport au

procédé SMB, tout en ayant une légère augmentation de la pureté du raffinat.

Le tableau suivant résume les débits dans les 5 différentes zones.

Débit	SMB	Cas A	Cas B
Q_I	38.54	38.54	40.41
Q_{II}	20.44	18.50	19.26
Q_{III}	21.18	19.24	20.39
Q_{IV}	14.74	14.75	16.62
$Q_{extconc}$		1.77	2.13
T		91	90

REVENDICATIONS

1. Procédé de séparation par chromatographie multicolonnes produisant au moins deux fractions, comprenant les étapes suivantes, en sortie de la zone d'extrait, zone I, ou de raffinat, zone III :
 - (i) on soutire au moins une partie du flux de sortie de ladite zone ;
 - (ii) on concentre cette partie ; et
 - (iii) on réinjecte au moins partiellement la partie concentrée.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on soutire la totalité du flux de sortie de ladite zone.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel on réinjecte partiellement la partie concentrée.
4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel on réinjecte entre 50 et 99.5% de la partie concentrée, de préférence entre 70 et 98%.
5. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel on réinjecte totalement la partie concentrée.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel en ce que le facteur de concentration F est compris entre 1.1 et 10, de préférence entre 1.25 et 5.
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel le soutirage est effectué en aval de la zone d'extrait, zone I.

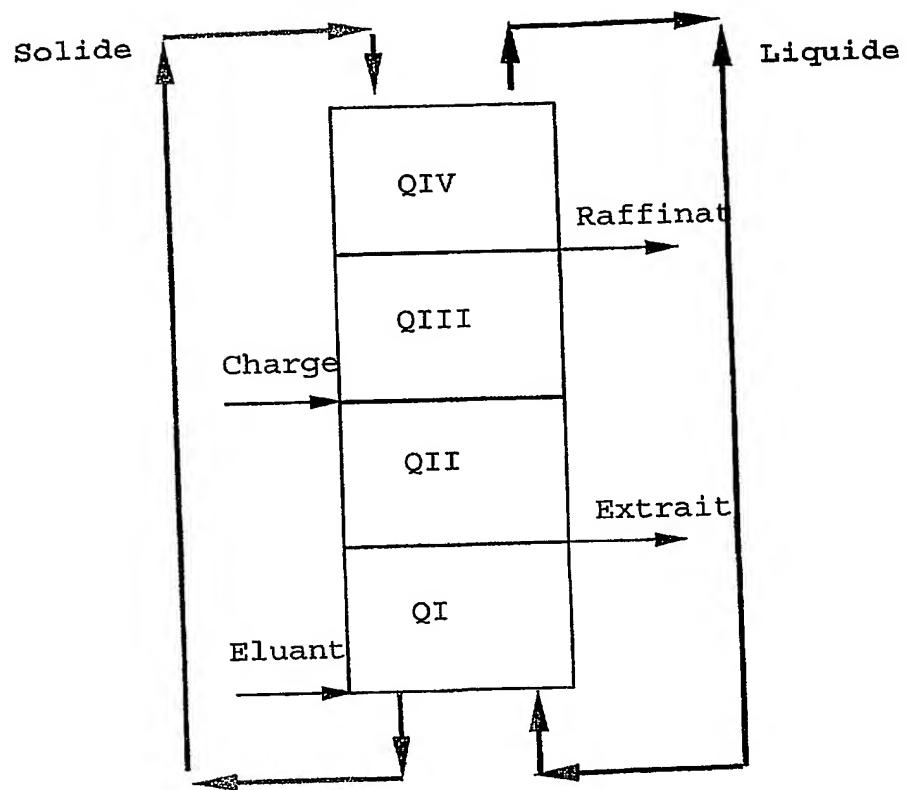


Fig.1

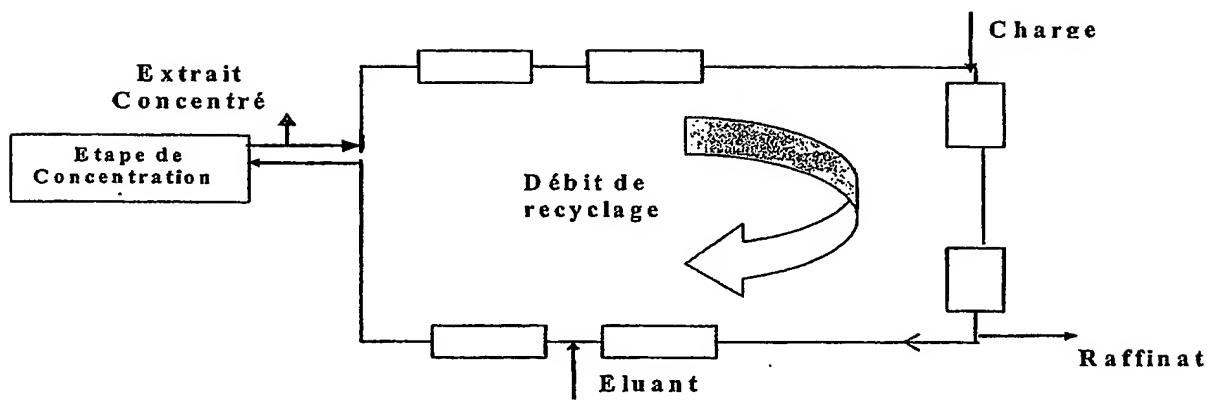


Fig.2

ÉPARTEMENT DES BREVETS

5 bis, rue de Saint Pétersbourg
7500 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .1./.2.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601



Vos références pour ce dossier (facultatif)

19752 NOVA 9

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

0213536

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION

LE(S) DEMANDEUR(S) :

NOVASEP
Site Eiffel - Boulevard de la Moselle
B.P. 50
54340 POMPEY - FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

[1] Nom	BAILLY	
Prénoms	Michel	
Adresse	Rue	D13 Boulevard Joffre
	Code postal et ville	54100 NANCY - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
[2] Nom	NICOUD	
Prénoms	Roger-Marc	
Adresse	Rue	3, rue de l'Armée Patton
	Code postal et ville	54690 LAY-ST-CHRISTOPHE - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
[3] Nom	ADAM	
Prénoms	Philippe	
Adresse	Rue	42, rue de la Justice
	Code postal et ville	54320 MAXEVILLE - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		

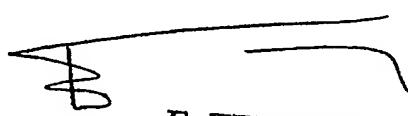
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)



E. TEVENIN
93-2008

Paris, le 11 Mars 2003
POCHART François

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601



Vos références pour ce dossier (facultatif)	19752 NOVA 9
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0213536
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION	

LE(S) DEMANDEUR(S) :

NOVASEP
Site Eiffel - Boulevard de la Moselle
B.P. 50
54340 POMPEY - FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom	LUDEMANN-HOMBOURGER	
Prénoms	Olivier	
Adresse	Rue	4, chemin de la Botte
	Code postal et ville	54123 CHAVIGNY - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	_____
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	_____
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

E. TEVENIN
93-2008

Paris, le 11 Mars 2003
POCHART François

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.